

Deso Tarys 1956

800

FACULTE de MEDECINE
de PARIS

ANNEE 1956

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplômé d'Etat)

par

M A R I N Jean

Né le 25 Juillet 1929 à PATAY (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le :

ACTION de la PARAXYPROPIONNE DIIODEE (DIIODO P.O.P., 3-5 DIIODO-4-
HYDROXY-PROPIOPHENONE) SUR LE COUPLE HYPOPHYSO-THYROIDIEN
(ETUDE EXPERIMENTALE SUR LE RAT)

Président : Monsieur TURPIN R., Professeur.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laubry, Laroche (G.), Lemaître, Lemierre, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Milon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

1.- PROFESSEURS

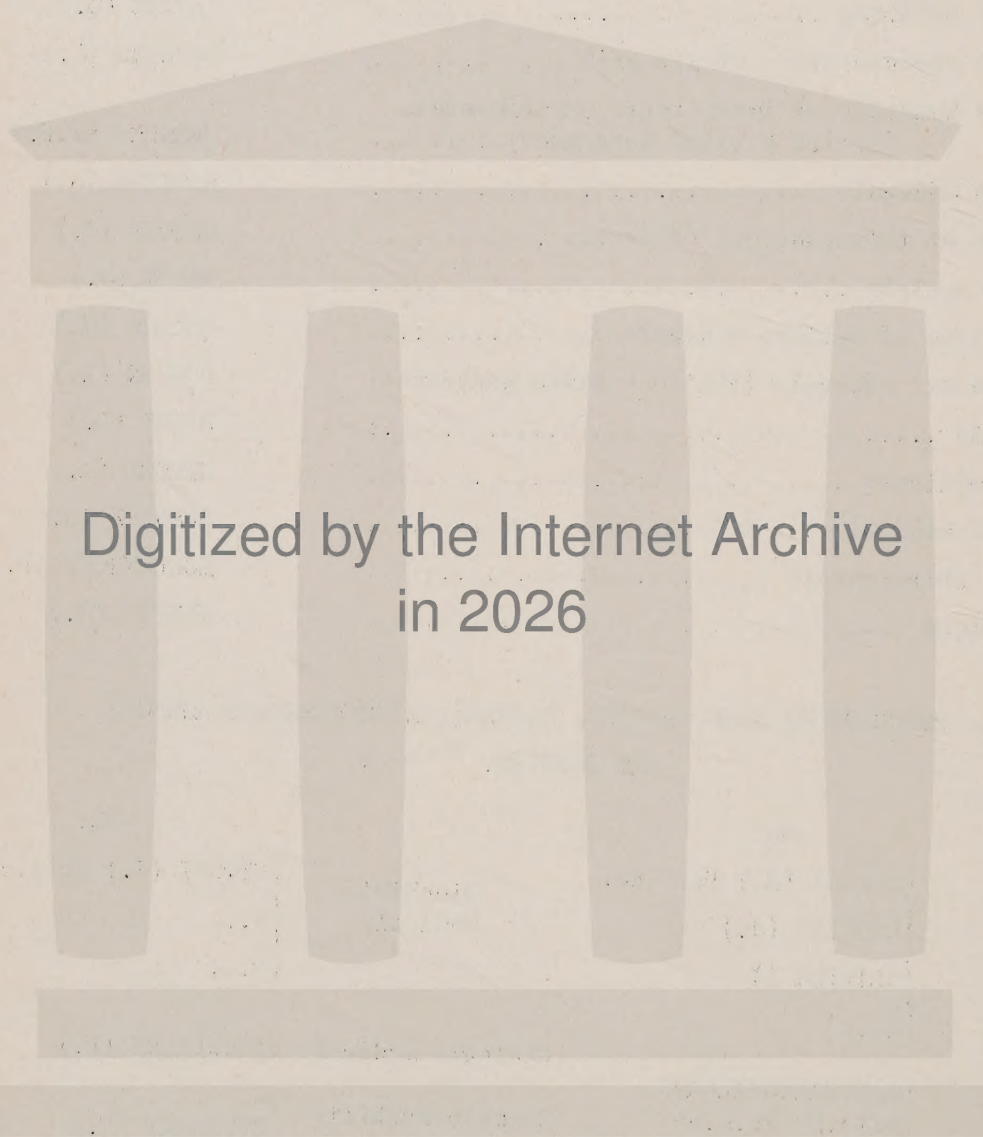
Anatomie	MM. CORDIER (H.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Cancérologie Médicale et Sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie Médicale	JAYLE (M.F.)
(HOTEL DIEU	BROCQ (P.)
Cliniques chirurgicales ... (BROUSSAIS	DE GAUDART-d'ALLAINES (F.)
(SAPPETRIERE	N...
(COCHIN	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLEad'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)

Clinique de Neuro-Chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de Puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.	DELAY (J.)
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
(HOTEL DIEU	N...
Cliniques médicales (BICHAT	N...
(COCHIN	MOREAU (R.)
(BROUSSAIS	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique Médico-Sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
(TARNIER	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales .. (BAUDELLOCQUE	N...
(PORT-ROYAL	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEX (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique Médicale	LAMY (M.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	N...
Histologie	N...

Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (H.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES ET AGREGES.

	MM.		MM.
Anatomie	(DELMAS (A.) Pr.s.ch.	Biochimie Médicale	(ETTORI (J.) Pr.s.ch.
	{ DEBEYRE (J.)		{ N...
	(OLIVIER (J)		(N...
	{ N...		
		Biologie médicale	(BOURLIERE (F.)
Anatomie Pathologique	(GAUTHIER-VILLARD	Dermato-syphili- graphie.	{ DUPERRAT (F.)
	(Mlle.P. Pr.s.ch.		
	{ BUSSET (F.)		
	(GOUYGOU (Ch.)	Embryologie	(Tuchmann
Bactériologie	(NEVOT (A.)		
	{ N...		



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552423_0021

	(BULLIARD (H.)		(ABOULKER (P.)
Histologie	(Pr.s.ch.		{
	(N...		BAUMANN (J.)
	(N...		(GOSSET (J.)
Hydrologie	(N...		{
			LAURENCE (G.)
Hygiène	(BOYER (J.) Pr.s.ch.		(LORTAT-JACOB (J.)
	(		{
	(DEPARIS (M.) Pr.s.ch.		OLIVIER (Cl.)
			(POILLEUX (F.)
Maladies infectieuses	{	Pathologie	{
	N...	chirurgicale	VERNE (J.M.)
			(N...
Médecine	(DEROBERT (L.)		{
légale et du	Pr.s.ch.		N...
travail.	{		(N...
	GAULTIER (M.)		{
	(HADENGUE (A.)		N...
	{		(N...
	N...		(N...
Neuro-chirurgie	(DAVID (M.)		{
			N...
Neurologie	(N...		(N...
			{
			N...
	(GRASSET (J.)		{
	{	Pathologie	N...
	LEPAGE (F.)	expérimentale.	{
	{		N...
	MERGER (R.)		
Obstétrique	{		(BERNARD (J.)
	MORIN (P.)		{
	(RAVINA (J.)		BOUDIN (G.)
	{		(CASTAIGNE (P.)
	N...		{
	(N...		CONTE (M.)
		Pathologie	(DOMART (A.)
Ophtalmologie	(DESVIGNES (P.)	Médicale.	{
	{		LAMOTTE (M.)
	N...		(LAROCHÉ (Cl.)
Orthopédie	(JUDET (R.)		{
			MILLIEZ (P.)
Oto-rhino-	{		(PEQUIGNOT (H.)
laryngologie	AUBRY (M.)		{
	{		PERRAULT (M.)
	MADURO (R.)		(RAMBERT (P.)
			{
Parasitologie	(CHABAUD (A.)		THIEFFRY (St.)
	{		(TURIAT (J.)
	N....		

	(N...		(BARJETON (D.)
	(N...	Physiologie	(Pr.s.ch.
Pathologie	(N...		(PARROT (J.) Pr.s.ch.
Médicale	(N...		(DEJOURS (P.)
	(N...		(DJOURNO (A.) Pr.s.ch.
	(N...	Physique médicale	(GOUGEROT (L.)
	(N...	Pneumo-Phtisiologie.	(KREIS (E.)
Pédiatrie.	(JOSEPH (R.)	Psychiatrie	(N...
	(N...	Psychiatrie infantile	(MICHAUX (Z.)
	(N...	Rhumatologie	(N...
Pharmacologie	(CHEMMOL (J.)		(CHAPUT (Mme.A.)
	(Pr.s.ch.	Stomatologie	(CERNEA (P.)
	(LEVY (Ml.J.)		(
	(Pr.s.ch.	Thérapeutique	(N...
		Urologie	(KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

	(AMELINE (A.)	Clinique	(BROUET (G.)
	(HUGUIER (J.)	Médicale	(N...
	(LEGER (L.)		(DECOURT (J.)
Clinique	(PADOVANI (P.)		(DREYFUS (Gilbert)
Chirurgicale.	(PATEL (J.)		(FAUVERT (R.)
	(ROUX (M.)		(HAGUENAU (M.)
	(RUDLER (J.C.)		(Pr.s.ch.
	(SICARD (A.)		(HAMBURGER (J.)
			(KOURILSKY (R.)
			(MARCHAL (G.)
			(SOULIE (E.)

Clinique obstétricale	(ESCALLE (G.))	Clinique	(OFFRET (G.))
	(MAYER (M.))	Ophthalmologique.	(RENARD (G.))
	(VARANGOT (J.))	Clinique Urologique	(COUVELAIRE (R.))

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Secrétaire général de la Faculté	M. MOPEL (J.)
Secrétaire	Mlle. CHAINTREUIL (G.)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Conservateur, chargé de la Direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle. GOICHON

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Bibliothécaires	Miles DUMAITRE (P.)
	LAURENT (H.) LE NOIR (G.)
	QUIEVREUX (E.)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Je dédie ce modeste travail,

A ma Mère,

pour tous les sacrifices qu'elle s'est
imposés. Qu'elle ait la certitude d'une
admiration et d'une reconnaissance qui
sont infinies.

A mes Oncles, à mes Tantes,

en témoignage de ma profonde affection.

A mes Cousins, à mes Cousines,

en gage de toute mon amitié.

A ma Famille.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur R. TURPIN

Professeur de Thérapeutique à la
Faculté de Médecine de Paris

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette Thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur M. PERRAULT

qui nous a accueilli avec bienveillance
pour la mise au point de ce travail.

Sentiments respectueux et profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur J.M. GAZAVE

qui nous a inspiré et orienté ce travail.

Qu'il trouve, ici, l'expression de
nos remerciements les plus vifs et
celle de notre profond respect.

I N T R O D U C T I O N

De nombreux travaux sur la biochimie et la chimie physiologique du corps thyroïde ainsi que sur la pharmacodynamie de son hormone ont été effectués récemment.

Les essais expérimentaux avec des dérivés iodés le plus souvent, élucidèrent quelques points mais posèrent d'autre part des problèmes nouveaux. En particulier certains corps montrèrent une activité non pas antithyroïdienne mais antithyroxinienne, c'est-à-dire une action s'opposant à celle de la thyroxine, et non pas à la sécrétion de cette hormone par la thyroïde. De plus, parmi ces corps dits antithyroxiniens, deux modes d'action différents firent distinguer deux groupes de composés. Les uns, dits périphériques, s'opposeraient à l'action de l'hormone au niveau des tissus, tandis que ceux du second groupe, bien que pouvant avoir cette première action, agiraient en plus au dessus ou au niveau du point d'impact de la stimuline hypophysaire, empêchant cette dernière de manifester son activité sur la thyroïde.

Nous avons, sur les conseils de Monsieur le Docteur GAZAVE, entrepris une série d'essais et, après avoir consigné nos observations, nous avons tenté, à la lueur des connaissances actuelles, de classer les différents produits de notre expérimentation dans l'une des catégories établies.

.../

L'un d'entre eux, la DIIODO-PARA-HYDROXY-PROPIOPHENONE
(Diiodo-P.O.P.), nous apporta des résultats intéressants et c'est
à celui-ci que nous avons consacré la majeure partie de ce travail.

C H A P I T R E I.

R A P P E L H I S T O L O G I Q U E

Nous rappellerons brièvement l'aspect histologique normal de l'hypophyse et de la thyroïde afin de pouvoir le comparer à celui de ces glandes chez les animaux soumis aux différents traitements lors de nos expérimentations.

L'Hypophyse offre une structure variée. Un lobe postérieur, nerveux, comprenant du tissu névroglie et des éléments rappelant l'aspect de cellules nerveuses ayant subi certaines modifications; une zone intermédiaire avec de grandes vésicules, souvent ciliées et remplies d'un coagulum; un lobe antérieur, glandulaire, constitué de cellules rappelant assez celles de la parathyroïde mais parmi lesquelles les procédés de coloration permettent de distinguer :

- des cellules chargées de grains éosinophiles,
- d'autres chargées de grains cyanophiles,
- enfin certaines dites chromophobes dont le protoplasme reste clair.

C'est cette partie antérieure de l'hypophyse et plus particulièrement, les cellules basophiles de celle-ci, qui secrète la thyroïdostrophine, qui nous intéresse ici.

.../

La Thyroïde normale se présente sur le plan histologique comme un amas de vésicules de taille variable, dont la paroi est constituée par une couche unique de cellules cubiques, qui peuvent être parfois plus claires les unes que les autres.

Ces vésicules sont remplies d'une substance homogène, dite "substance colloïde" avec parfois à la périphérie des vacuoles de résorption.

Entre ces vésicules, se trouvent des capillaires sanguins et lymphatiques.

Cette glande endocrine a l'aspect d'une glande de type acineux, dépourvue de canal excréteur et dont le produit aurait distendu les acini (3) . Son étude embryologique en donne d'ailleurs la confirmation.

Cependant, l'aspect histologique d'une thyroïde normale peut se modifier suivant l'état fonctionnel de la glande. En effet, au repos la couche unique des cellules cubiques diminue de hauteur, les cavités acineuses se dilatent, et la rétention de colloïde augmente.

Inversement sous l'influence de la stimuline hypophysaire, la thyroïde tend à sécréter toute l'hormone thyroïdienne qu'elle est susceptible de fabriquer, et son aspect histologique change. Les cellules bordantes deviennent cubiques, renflées, et la colloïde disparaît presque totalement.

Ainsi nous voyons que la thyroïde prend un aspect "vésiculaire" lorsqu'elle n'est pas soumise à son stimulus, alors qu'elle est du type "salivaire", sous l'influence de la thyroïdostrophine.

-:-:-:-

CHAPITRE II.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Les étapes successives aboutissant à la formation de l'hormone thyroïdienne paraissent dès maintenant assez bien définies, mais l'étude d'aucune d'entre elles ne peut être considérée comme achevée. Voici à l'heure actuelle comment il est possible de concevoir la physiologie de la thyroïde.

Nous décrirons successivement :

- la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne
- son métabolisme
- son action
- sa régulation.

I.- BIOSYNTHESE de l'HORMONE THYROIDIENNE

On peut distinguer quatre étapes

a) Fixation de l'iode

A partir de l'iode alimentaire, la thyroïde va en fixer une quantité importante. En effet, à elle seule elle renferme 20 % de l'iode total de l'organisme, alors que son poids est voisin de 0,02 % de celui du corps. On ignore jusqu'à

.../

présent par quel processus exact cette glande fixe l'iode minéral qui lui est apporté par voie sanguine, mais cette fixation est très rapide. JOLIOT et ses Collaborateurs (13) ont injecté par voie intra-veineuse une dose traceuse d'iodures marqués et ont constaté l'apparition de ceux-ci dans la glande des animaux quelques minutes seulement après l'injection.

En outre, on peut penser que la thyroéostimuline intervient, en augmentant le taux de cette fixation. Inversement certains produits tels que les sulfocyanures empêchent l'iode d'être fixé.

b) Ioduration

L'ioduration implique l'oxydation des iodures, réaction catalysée par une peroxydase, que l'on peut décrire :



Cette ioduration intéresse les grosses molécules protéiques, et tout particulièrement la thyroglobuline au niveau de ses restes tyrosiniques. Ces restes tyrosiniques peuvent fixer un ou deux atomes d'iode, et être ainsi transformés en 3-monoiodytyrosine ou en 3-5 diiodotyrosine.

La encore, des inhibiteurs peuvent empêcher cette transformation.

.../

c) Stockage

Si les deux premiers stades que nous venons de décrire ne sont pas inhibés, la thyroïde accumulera à l'intérieur de ses vésicules, de la thyroglobuline iodée sur ses restes tyrosiniques.

d) Libération de l'hormone

On retrouve dans le plasma à l'état d'acides aminés libres, la thyroxine et la 3-5-3'-triiodothyronine et éventuellement de petites quantités de peptides les renfermant. La présence dans le sang de ces deux acides aminés, dont le mélange est considéré par certains auteurs comme étant l'hormone circulante, a été démontrée récemment grâce à la radiochromatographie (11 et 26).

De même l'absence de thyroglobuline dans le sang est certaine comme le confirment les travaux de LERMAN et de TONG (16 et 27).

Dans cette dernière étape, deux stades sont à envisager :

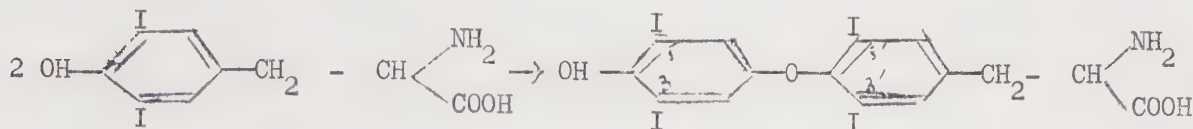
1°) - La transformation de la tyrosine iodée en triiodothyronine et en tétra-iodothyronine.

2°) - La libération de ces acides aminés de leur support thyroglobulinique par protéolyse, avant leur passage dans le sang.

La réaction ci-dessous nous montre que deux molécules de iodotyrosines; peuvent par condensation oxydative,

.../

catalysée d'ailleurs par l'iode, se transformer en iodothyronines.



3-5 Diiodotyrosine

Thyroxine ou Tétraiodothyronine

Suivant que nous partons de deux molécules monoiodées ou diiodées, ou d'une molécule monoiodée et d'une molécule diiodée, nous obtiendrons :

soit la 3-3' diiodothyronine

soit la 3-5-3' triiodothyronine

soit la 3-5-3'-5' tétraiodothyronine ou thyroxine.

Puis, la libération de ces composés va se faire par protéolyse qui dépend selon toute vraisemblance de plusieurs enzymes dont le principal est une catheptase, activable par les thiols et les cyanures alcalins (7 et 14).

L'intensité de cette protéolyse thyroïdienne diminue après hypophysectomie, et augmente fortement après injection de T.S.H. La corrélation entre l'action sécrétoire de la thyroestimuline et la protéolyse est l'un des éléments importants du mode d'action de l'hormone hypophysaire.

.../

II.- METABOLISME de l'HORMONE THYROÏDIENNE

L'étude de la destinée de cette hormone a été récemment reliée à celle de son mode d'action périphérique alors qu'elle était auparavant considérée comme n'intéressant que sa dégradation.

Pour certains, la thyroxine est véhiculée dans le sang par une globuline, très vraisemblablement une α_2 globuline, et leur liaison serait stable, alors que la triiodothyronine serait fixée par une liaison assez fragile à une protéine qui n'a pas encore été précisée. Quoiqu'il en soit, arrivée au niveau des tissus périphériques, la thyroxine d'après GROSS et PITT-RIVERS (12) n'agirait que sur les cellules qu'après désioduration partielle en 3-5-3'- triiodothyronine, véritable hormone physiologique. (*)

Par radiochromatographie, ROCHE et ses Collaborateurs (22) ont pu suivre, à partir de préparations de thyroxine et de triiodothyronine marquées par l'iode radioactif, le devenir des produits de transformation de ces composés.

Les iodothyronines pénètrent dans tous les tissus et y sont dégradés. La plus grande partie de leur halogène est retrouvée dans l'urine à l'état d'iodures alors que l'intestin élimine de la thyroxine et de la triiodothyronine ainsi que de petites quantités de produits iodés encore mal définis. En dehors de ce processus

(*) Un vif intérêt s'attache actuellement à l'étude des acétylthyroxine et acétyl-triiodothyronine qui seraient en définitive la forme active au niveau cellulaire, sans temps de latence.

qui est le plus important, une partie de l'hormone thyroïdienne
subit une glycuconjugaison hépatique.

CHAPITRE III

ACTION de l'HORMONE THYROÏDIENNE

a) Action sur la croissance

Elle est fondamentale et bien classique. L'hormone thyroïdienne préside à la formation des os de croissance à partir des cartilages de conjugaison épiphysaires. En clinique, chez les enfants myxoédémateux, la croissance est stoppée et l'examen radiologique montre bien la persistance de ces cartilages restés inactifs, ne donnant plus les points normaux d'ossification épiphysaires.

b) Action métabolique

Elle est également capitale. L'hormone thyroïdienne commande le métabolisme général de l'organisme en stimulant ses phénomènes d'oxydo-réduction.

Plusieurs moyens sont à notre disposition pour évaluer cette activité :

- la consommation d'oxygène des tissus est augmentée dans l'hyperthyroïdie, et diminuée dans l'hypothyroïdie.

- la mesure du métabolisme de base subit les mêmes variations.

- enfin, l'administration de thyroxine à un organisme augmente les dépenses énergétiques (consommation

.../

d'oxygène, rejet de gaz carbonique, déperdition d'eau) et entraîne une perte de poids proportionnelle à l'élévation du métabolisme de base.

On peut ainsi avoir un reflet du fonctionnement thyroïdien :

- en mesurant la quantité de calories dégagées dans un calorimètre.

- en mesurant la quantité d'oxygène consommé pendant un temps défini.

- en faisant la courbe pondérale du sujet.

IV.- REGULATION PHYSIOLOGIQUE de la THYROÏDE

La sécrétion hormonale de la glande est influencée par différents facteurs.

1°) - L'hypophyse modifie le cycle intra-thyroïdien par l'intermédiaire de sa thyroostimuline. Cette stimuline accélère l'activité thyroïdienne, mais néanmoins la glande possède un certain autofonctionnement basal (19).

La thyroostimuline agirait sur la concentration des iodures et accélérerait le lâchage de la thyroxine. Son action dans les phénomènes intermédiaires est moins nette.

Il est admis d'autre part, qu'il existe une interaction entre le taux circulant de thyroxine et la sécrétion de T.S.H. Lorsque l'un augmente, l'autre diminue et inversement.

.../

De plus, le taux de l'iode circulant pourrait jouer un rôle freinateur vis-à-vis de la sécrétion de T.S.H. par l'hypophyse, mais ce n'est là qu'une hypothèse qui manque encore de preuves.

2°) - L'hypothalamus joue également un rôle régulateur, mais c'est là un domaine encore mal exploré. On admet que ce dernier réagirait très rapidement pour rétablir l'équilibre de l'axe hypophysothyroïdien alors que le balancement entre ces deux glandes endocrines serait assez lent.

3°) - Enfin la quantité de thyroglobuline contenue dans la thyroïde paraît jouer un rôle mal défini dans la régulation de la sécrétion hormonale. Lorsque le taux de thyroglobuline diminue, la fixation d'iode serait excitée et augmentée, et vice-versa.

En résumé, nous voyons que trois facteurs au moins interviennent dans la régulation physiologique de la sécrétion thyroïdienne :

- un facteur hypophysaire qui représente à l'heure actuelle le mécanisme fondamental,
- un facteur hypothalamique encore mal connu,
- un facteur thyroïdien.

-:-:-:-

CHAPITRE IV

REGULATION THERAPEUTIQUE

DU COUPLE HYPOPHYSO - THYROIDIEN

Envisageons maintenant les différents produits susceptibles de modifier la régulation de la sécrétion hypophyso-thyroïdienne.

Schématiquement nous pouvons distinguer :

- Les anti-théréostimulines qui s'opposent à la production de T.S.H.
- Les anti-thyroïdiens de synthèse qui empêchent la formation de thyroxine,
- Les anti-thyroxiniens qui s'opposent à l'action de la thyroxine mais n'empêchent pas sa formation,
- Les composés iodés métabolisables n'entrant pas dans les catégories précédentes.

1.- ANTI-THYREOSTIMULINE

La para-hydroxypropiophénone est considérée comme un freinateur hypophysaire. Son action sur la thyroïde se manifeste par une diminution progressive de la hauteur de l'épithélium, une dilatation des cavités acineuses, une augmentation de la rétention

de colloïde. Son point d'impact se situerait au niveau de la glande pituitaire elle-même, ou au niveau de l'hypothalamus (SOULAIRAC et DESCLAUX) (25).

II.- ANTI-THYROÏDIENS de SYNTHÈSE

Les anti-thyroïdiens de synthèse sont des corps capables de s'opposer à la synthèse de la thyroxine dans la thyroïde, quelle que soit la quantité d'iode présente (18).

Par contre, ils n'ont aucune action antagoniste vis-à-vis de la thyroxine sécrétée et de la thyrotrophine.

Après les travaux d'ASTWOOD datant de 1943, deux séries chimiques sont apparues pourvues d'une réelle activité anti-thyroïdienne :

- celle de la thiourée,
- celle de l'aniline.

En clinique, seuls les représentants de la première famille sont utilisés à savoir, les thiourées, les thiouraciles et les thio-imidazols. Les thiocyanates ne sont pas considérées par certains auteurs comme anti-thyroïdiens vrais car un excès d'iode supprime ou masque leur action.

Actuellement, on admet qu'un corps chimique a une action anti-thyroïdienne sûre, s'ils contient dans sa molécule le groupement



PERRAULT (18) a rapporté d'une de ses expérimentations

.../

les enseignements suivants :

L'injection répétée de doses subtoxiques pendant 10 jours à des animaux d'expérience, montre que la thyroïde a augmenté de poids d'une part et que d'autre part, elle a pris un aspect de type salivaire, la colloïde ayant disparu à peu près totalement. Avec des doses inférieures, les résultats obtenus sont moins nets, l'augmentation de poids de la glande n'est pas aussi considérable et on retrouve encore quelques plages de colloïde.

Le mécanisme d'action des anti-thyroïdiens peut se produire à deux niveaux différents de la synthèse de l'hormone thyroïdienne.

De nombreuses études, particulièrement au moyen de l'iode marqué, ont abouti à des résultats divergents; cependant aujourd'hui on admet que les anti-thyroïdiens de synthèse agissent avant la fixation d'iode sur la tyrosine, certainement au moment de l'oxydation des iodures, réaction catalysée par une peroxydase, et c'est ce processus normal d'oxydation qui serait bloqué.

Conformément aux vues initiales de GRIESBACH et de MACKENZIE, l'hyperplasie thyroïdienne correspond à une augmentation secondaire de la sécrétion de thyroïdostimuline - réaction consécutive à la carence en thyroxine. En effet, les résultats sont exactement comparables à ceux obtenus en administrant de la thyroïdostimuline. De plus, la réaction goitrigène est supprimée par l'hypophysectomie préalable ou par une thyroxinisation.

préalable ou consécutive.

Cette augmentation pondérale de la thyroïde chez le rat fut utilisée par ASTWOOD Et par de nombreux autres auteurs pour mesurer l'activité anti-thyroïdienne de ces différents thiodérivés.

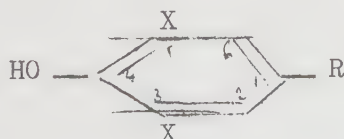
III.- ANTI-THYROXINIENS

Ces substances sont bien différentes par leur composition chimique et leur mode d'action, des précédentes. Leur étude repose sur la notion d'analogie structurale.

Selon FILDES (8), les analogues structuraux d'un métabolite donné sont des corps dont la structure presque semblable leur confère comme à lui des propriétés et des réactions spécifiques, mais dont la différence est suffisamment grande pour qu'ils n'aient pas exactement la même activité sur leur modèle.

Pour l'hormone thyroïdienne, il fallait ainsi des composés s'opposant aux actions de la thyroxine, en particulier à son action hypermétabolisante au niveau des tissus périphériques, sans eux-mêmes posséder cette action.

On a retrouvé dans les différents anti-thyroxiniens étudiés un squelette carboné assez différent des uns aux autres et on a défini une analogie structurale partielle minima (6) qui semble être ici un composé ayant cette formule générale :



3-5- dihalogène-4-hydroxy-phenyl-R

L'halogène X le plus fréquent, est l'iode; mais ce n'est pas une règle générale, car certains corps ayant une activité anti-thyroxinienne réelle ne sont pas des dérivés iodés. Bien plus, il existerait des antithyroxiniens périphériques ne présentant pas cette analogie de structure. Cette analogie n'explique d'ailleurs pas son antagonisme avec la thyroxine dont on ne connaît pas très bien le mécanisme d'action. D'autres propriétés pharmacologiques de ces composés ne peuvent être exclues à priori.

ROCHE et ses Collaborateurs (20) ont étudié l'action d'un anti-thyroxinien - le 3-5 Diiodo-4-Hydroxy-benzoate de n-butyle, sur le métabolisme de la thyroxine marquée par l'iode radioactif en différentes positions, chez le rat thyroïdectomisé. Ils constatèrent que dans ces circonstances, l'administration de ce composé allait de pair avec une augmentation de la dégradation de la L-thyroxine, et, les atomes d'iode en 3' et 5' étant plus facilement libérés, ils émirent en conclusion l'hypothèse que plus qu'un antagoniste structural de l'hormone, ce corps serait un activateur de la dégradation périphérique de la L-thyroxine, la fonction physiologique du processus de deshalogénéation de la thyroxine apparaissant alors comme étant très importante.

L'effet anti-thyroxinien des analogues structuraux de la thyroxine a été démontré par de nombreux tests :

.../

- a) inhibition de la métamorphose du têtard (9-28)
- b) inhibition de l'augmentation de la consommation d'oxygène chez la souris normale ou le rat thyroïdectomisé (1-17-24),
- c) inhibition de la croissance du rat (23).

Les expérimentations de ces différents auteurs tendent à prouver que l'action des anti-thyroxiniens s'exerce au niveau des tissus périphériques, c'est-à-dire qu'elle s'oppose au mécanisme d'utilisation cellulaire de la thyroxine.

Une autre série d'auteurs essayèrent d'autres composés qui montrèrent une action antigoiétrigène.

Nous avons signalé que le goître provoqué chez le rat par les anti-thyroïdiens était dû à l'hypersécrétion de thyrotrophine consécutive à la carence en thyroxine, et qu'il était freiné dans son développement par de très faibles quantités de thyroxine.

CHAMORRO (E et 15) utilisa ce test pour montrer l'action freinatrice des oestrogènes sur la sécrétion de thyroostimuline. Il montra de plus que ces substances oestrogènes inhibaient également les hormones gonadotrope et somatotrope.

CORTELL (5) fit des essais identiques avec des dérivés de la thyronine halogénés en différentes positions. Certains révélèrent une activité inhibitrice du goître provoqué par le thiouracile mais ne montrèrent pas par ailleurs de propriétés anti-thyroxiniennes.

DELTOUR et VELEZ également, essayèrent une série de corps aromatiques halogénés ayant une activité anti-thyroïdienne périphérique, et étudièrent leur action antigotrigène afin d'ébaucher l'étude de leur action sur les relations hypophyso-thyroïdiennes. Ils pensent, et en cela ils rejoignent l'impression des auteurs britanniques (2, 17, 24), que cette action centrale sur l'hypophyse antérieure n'est pas due à une libération de l'iode contenu dans leur molécule, les doses actives étant beaucoup plus grandes que celles de la D-L-thyroxine utilisées pour obtenir le même effet.

IV.- COMPOSES IODES METABOLISABLES

Nous comprenons dans ce groupe les corps iodés n'entrant pas dans les catégories précédemment décrites.

Leur excès dans le sang circulant tend à entraîner une hyperproduction de thyroxine, la thyroïde ayant à sa disposition une surabondance de "matières premières" pour fabriquer son hormone. Mais l'hyperthyroxinémie consécutive à cet apport de composés iodés exagéré, a pour conséquence, au moins théoriquement, une réponse inverse de l'hypophyse qui freine sa sécrétion de thyroostimuline.

Suivant la quantité apportée de ces composés iodés, la réaction de l'hypophyse est différente :

a) Pour une faible dose de composés iodés

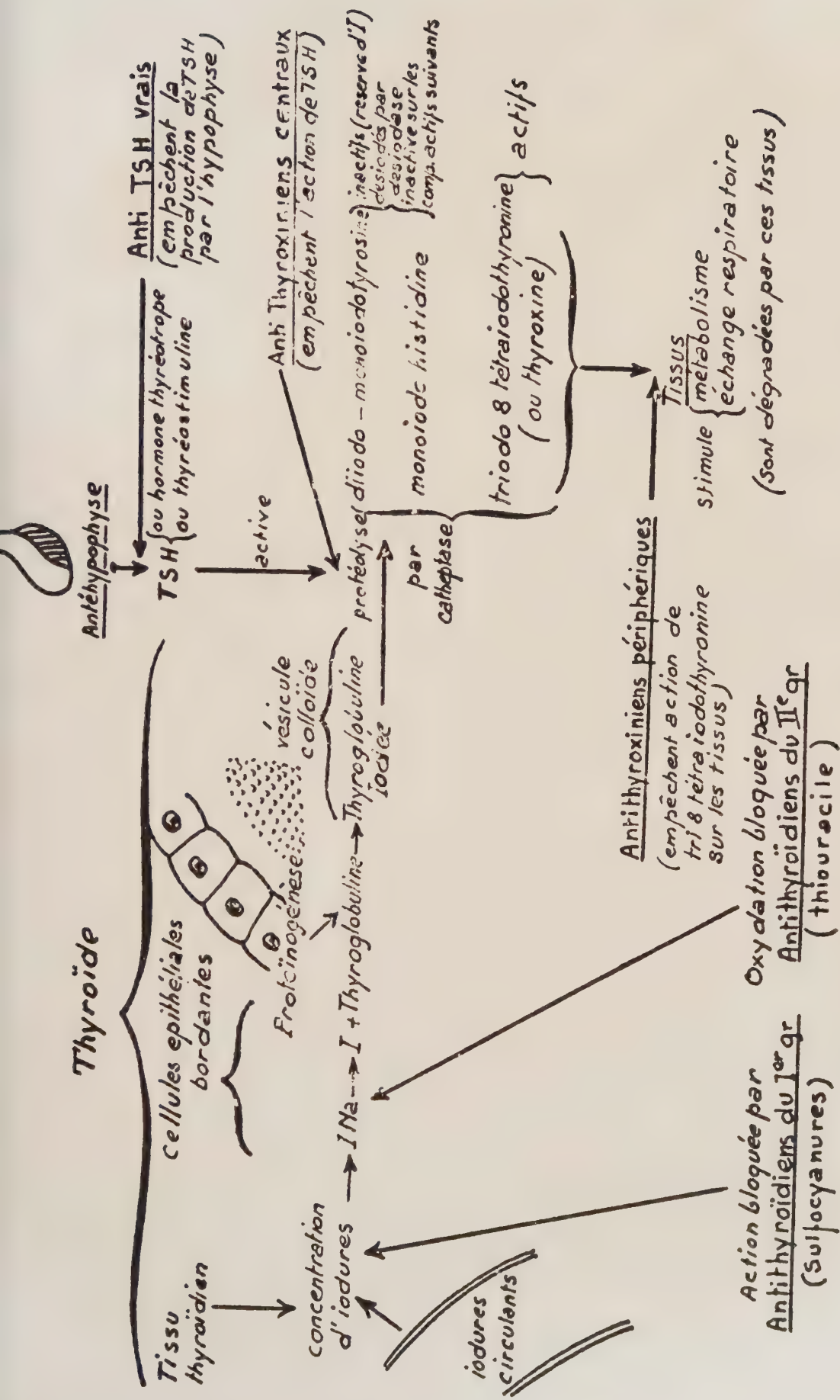
l'hypophyse est bloquée momentanément dans sa fonction sécrétoire mais après quelque temps,

.../

elle reprend son rythme normal et l'aspect histologique de la thyroïde se normalise également.

- b) Pour une forte dose, l'hypophyse semble sidérée et ne pas pouvoir reprendre sa fonction sécrétoire. Dans ce cas, la résultante de ces différentes actions est une diminution pondérale de la thyroïde qui prend un aspect histologique de type vésiculaire, avec de nombreuses plages de colloïde; l'absence prolongée de T.S.H. ralentissant considérablement le métabolisme de la thyroxine.

-:-:-:-:-



- TABLEAU d'après ROCHE et MICHEL -

CHAPITRE V

EXPERIMENTATION

Plusieurs séries d'animaux furent mises en expérience :

- une première avec
 - le rézorcyrate de quinine
 - le 3-5 diiodo-4-hydroxy-propionophénone
 - le propylthiouracile
- deux séries suivantes avec
 - la 3-5 diiodotyrosine
 - le 3-3 diiodo-4-hydroxy-propionophénone
 - le propylthiouracile

TECHNIQUE

Nous avons utilisé le mode opératoire codifié par CHAMORRO et modifié par GAZAVE (10).

I.- ANIMAUX UTILISES

De jeunes rats mâles albinos adultes.

II.- REPARTITION des LOTS

Nous avons dans chaque expérience réparti les animaux en différents lots :

- un lot témoin ne recevant aucun produit,
- un lot recevant du propylthiouracile du 11ème au 24ème jour de l'expérience,

.../

- un lot recevant l'un des produits expérimentés pendant toute la durée de l'expérience, c'est-à-dire 24 jours. Nous avons donc deux lots distincts, lors de chaque expérimentation, deux produits différents étant essayés dans chacune d'elle.
- enfin deux lots homologues aux précédents, mais qui à partir du 11ème jour jusqu'au 24ème jour, recevaient en plus du propylthiouracile.

Au total 6 groupes d'animaux pour chaque expérimentation.

Le premier jour, les animaux sont pesés et chacun d'eux est marqué afin de pouvoir être individualisé pendant toute la durée du traitement.

III.- SUSPENSIONS UTILISEES

Nous avons préparé le mélange suivant :

Subtosan à 3,5 % 2 parties

Subtosan à 25 % 1 partie

Pour le propylthiouracile, nous avons calculé une concentration à 4 o/o.

Pour les autres produits la concentration était de 5 %.

Les différents composés ont été lentement incorporés à l'aide d'un pilon et d'un mortier dans le mélange de subtosan afin d'obtenir une suspension bien homogène. Cependant, nous avons pris la précaution avant chaque emploi de bien agiter nos différents flacons.

Tous les produits furent conservés à la glacière pendant toute la durée de chaque expérimentation.

IV.- MODE d'ADMINISTRATION

Les animaux reçoivent leur produit respectif par sondage gastrique. Une fine tige de métal, percée en son centre est ajustée sur une seringue ordinaire. Cette tige est légèrement courbée à son extrémité, sa forme épousant ainsi celle de la voie digestive supérieure de l'animal. De plus, une petite boule lisse la termine afin qu'elle ne soit pas traumatisante.

Il suffit alors, le rat étant maintenu derrière la nuque entre le pouce et l'index gauches, les trois autres doigts de la main enserrant contre la paume la peau de l'animal, de suivre avec la seringue munie de son aiguille, que l'on tient de la main droite, la partie postérieure du carrefour aéro-digestif du rat.

En procédant ainsi, il est rare que l'on puisse pousser le contenu de la seringue dans la trachée, ce qui évidemment entraînerait une mort rapide de l'animal par l'asphyxie.

Il est à remarquer que le rat se prête sans difficulté à cette opération et que deux ou trois jours suffisent pour qu'il n'oppose plus aucune résistance.

V.- DOSE JOURNALIERE

Nos dilutions ont été calculées pour que chaque rat reçoive au maximum un centimètre cube de liquide par sondage.

.../

Le propylthiouracile est administré à raison de deux milligrammes par jour,

Les autres produits sont administrés à raison de vingt cinq milligrammes par jour.

Les tableaux suivants résument les doses reçues par les animaux des différents groupes lors des expériences successives.

PREMIERE EXPERIENCE

Désignation des lots	nombre d'animaux	résorcylate de quinine	diiodo-oxy propiophénone	Propylthiouracile
Témoin	5	0	0	0
Propylthiouracile	5	0	0	2mg du 11 ^e au 24 ^e jour
Résorcylate de quinine	5	25mg X 24j.	0	0
Diiodo-oxypropiophénone	5	0	25mg X 24j.	0
Résorcylate de quinine + Propylthiouracile	5	25mg X 24j.	0	2mg du 11 ^e au 24 ^e jour
Diiodo-oxypropiophénone + Propylthiouracile	5	0	25mg X 24j.	2mg du 11 ^e au 24 ^e jour

Nous résumerons dans le tableau suivant nos deuxième et troisième expérimentations qui sont absolument identiques.

.../

DEUXIEME et TROISIEME EXPERIENCES

Désignation des lots	nombre d'animaux	Diiodotyrosine	Diiodo-oxy- propiophénone	Propylthiouracile
Témoin	6	0	0	0
Propylthiouracile	6	0	0	2mg du 11 ^e au 24 ^e jour
Diiodotyrosine	6	25mg X 24 J.	0	0
Diiodo-oxypropiophénone	6	0	25mg X 24 j.	0
Diiodotyrosine + Propylthiouracile	6	25mg X 24 j.	0	2mg du 11 ^e au 24 ^e jour
Diiodo-oxypropiophénone + Propylthiouracile	6	0	25mg X 24 j.	2mg du 11 ^e au 24 ^e jour

Tous les animaux reçoivent une nourriture normale
durant la période de l'expérimentation.

Le 24^eme jour les rats sont pesés puis tués au gaz.

L'autopsie est pratiquée pour chacun d'eux :

Hypophyse et thyroïdes sont prélevées, pesées
et mises immédiatement après dans un liquide fixateur.

.../

R E S U L T A T S

Nous consignons dans les tableaux suivants les
moyennes de poids :

- des animaux,
- des hypophyses correspondantes
- des thyroïdes correspondantes

L'étude histologique sera envisagée par la suite.

P R E M I E R E E X P E R I E N C E

Désignation des lots	Pds de l'animal		Pds hypophyse en mg.	Pds thyroïde en mg.	mg de thyroïde /100g animal
	avant	après			
Témoin	125	107	11	23	21,5
Propylthiouracile	132	116	10,5	43	37
Résorcylate de quinine	140	120	10,8	18,3	20,5
Diiodo-oxypropionophénone	140	146	11,2	23,5	16,1
Résorcylate de quinine + Propylthiouracile	140	115	10,8	40	34,7
Diiodo-oxypropionophénone + Propylthiouracile	140	143	11	48	23,5

.../

DEUXIEME EXPERIENCE

Désignation des lots	Poids de l'animal		Pds hypophyse en mg.	Pds thyroïde en mg.	mg. de thyroïde /100g animal
	avant	après			
Témoin	100	177	"	34,8	19,7
Propylthiouracile	100	180	"	50,7	28,2
Diiodotyrosine	100	190	"	42,2	22,2
Diiodo-oxypropiéphonone	130	165	"	30	18,2
Diiodo-tyrosine + Propylthiouracile	90	160	"	34,8	21,8
Diiodo-oxypropiophénone + Propylthiouracile	120	140	"	34,3	24,5

TROISIEME EXPERIENCE

Désignation des lots	Poids de l'animal		Pds hypophyse en mg.	Pds thyroïde en mg.	Mg. de thyroïde /100g animal
	avant	après			
Témoin	165	215	11,5	37,3	17,3
Propylthiouracile	195	245	10,5	58,8	24
Diiodotyrosine	170	185	10,5	38,6	20,9
Diiodo-oxypropiophénone	170	205	11	36,2	17,7
Diiodotyrosine + Propylthiouracile	145	145	10,8	32,2	22,2
Diiodo-oxypropiophénone + Propylthiouracile	160	198	10,5	47,7	24,1

CHAPITRE VI.

HISTOLOGIE

Prélevées et fixées dans la solution de Hollande, les hypophyses et les thyroïdes furent ensuite déshydratées par un séjour de 12 heures dans l'alcool à 95° puis dans l'alcool à 100° pendant le même temps. 10 heures dans le toluène leur donnèrent une transparence suffisante.

Elles furent alors incluses dans la paraffine liquide à 56° qui, refroidie, nous donna les blocs moulées qui nous permirent ensuite de faire les coupes au microtome, de les monter et de les colorer.

ETUDE MICROSCOPIQUE des LAMES

I.- HYPOPHYSE

Nos moyens d'investigation étant sans doute trop limités, l'aspect histologique des hypophyses ne nous a pas apporté de renseignements suffisamment significatifs pour que nous puissions en tirer une conclusion éventuelle.

Nous avons cependant l'intention par la suite, de continuer ce travail en modifiant les techniques, afin de voir si l'hypophyse subit l'action de certains composés et d'essayer de dévoiler comment elle manifeste sa réaction.

.../

Il est certain qu'il serait intéressant de connaître pour certains corps anti-thyroxiniens dits à action centrale, les modifications histologiques qu'ils sont susceptibles d'apporter au niveau de cette glande.

C'est ce que cette étude future pourrait peut-être nous faire entrevoir.

II.- THYROÏDE

L'étude des thyroïdes fut beaucoup plus fructueuse. Déjà sur le plan macroscopique nous avons noté des différences de tailles considérables.

Comme le montrent les tableaux précédents nous avons retrouvé :

- 1°) une augmentation de poids importante des thyroïdes des animaux soumis au propylthiouracile ainsi qu'un aspect très congestif.
- 2°) nous avons d'ailleurs retrouvé cette action goitrigène du propylthiouracile, parfois atténuée parfois exacerbée, chez tous les animaux qui recevaient ce produit associé à un autre composé utilisé, mais l'aspect congestif de la thyroïde était dans ces cas beaucoup moins marqué.

Sur le plan histologique nous avons constaté :

.../

DANS LA PREMIERE EXPERIENCE

1°) TEMOIN :

Les thyroïdes présentent l'aspect histologique normal à savoir, une couche cellulaire modérément aplatie, avec des vésicules colloïdales de dimensions variables mais restant dans les normes.

2°) PROPYLTHIOURACILE :

Nous avons retrouvé l'aspect histologique classique, obtenu avec les anti-thyroïdiens, c'est-à-dire celui d'une glande subissant une hyperactivation de la part de la thyrotrophine et qui se traduit par un épaississement considérable des cellules bordantes qui sont cubiques, renflées, par la disparition presque complète des vésicules colloïdales et par la présence de nombreuses vacuoles de résorption. C'est un aspect de type salivaire.

3°) RESORCYLATE de QUININE

Les thyroïdes de ce groupe ont un aspect voisin de celui des thyroïdes du groupe témoin.

4°) RESORCYLATE de QUININE + PROPYLTHIOURACILE

Dans ce cas, les thyroïdes sont légèrement activées mais l'aspect histologique est cependant moins net que celui obtenu avec l'anti-thyroïdien seul.

.../

5°) DIIDO-HYDROXY-PROTIOPHENONE

Nous nous trouvons ici devant des thyroïdes au repos avec une couche cellulaire aplatie et une colloïde abondante. Au total, image de type vésiculaire.

6°) DIIDO-HYDROXY-PROTIOPHENONE + PROPYLTHIURACILE

Dans ce cas, l'aspect histologique est très différent de tous ceux jusqu'alors observés.

L'action conjuguée de ces deux produits s'est manifestée en donnant à la thyroïde un aspect histologique du type vésiculaire, avec de très grandes plaques de colloïde, deux à trois fois plus grandes que celles obtenues dans le cas précédent, une couche épithéliale de cellules très aplaties et l'absence de vacuoles de résorption.

DANS LES DEUXIEME et TROISIEME EXPERIENCES

1°) TEMOIN

Les thyroïdes sont normales.

2°) PROPYLTHIURACILE

Aspect de glande hyperactivée, type salivaire.

3°) DIIDO-TYROSINE

Avec ce produit iodé nous obtenons une thyroïde sensiblement normale. Cependant les vésicules colloïdales sont peut-être un peu plus abondantes que dans le cas d'une thyroïde témoin. Nous pouvons interpréter les glandes de ce groupe comme étant à l'état de repos, mais à un degré minime.

.../

4°) DIIDO-TYROSINE + PROPYLTHIOURACILE

L'action de l'anti-thyroïdien semble prédominer dans ce cas, et les coupes des thyroïdes de ce groupe montrent un aspect histologique reflétant une légère activation due à la stimuline hypophysaire. Les cellules sont assez épaisses, les plages de colloïde moins abondantes que dans les thyroïdes témoin et quelques vacuoles de résorption sont présentes.

5°) DIIDO-HYDROXY-PROPIOPHENONE

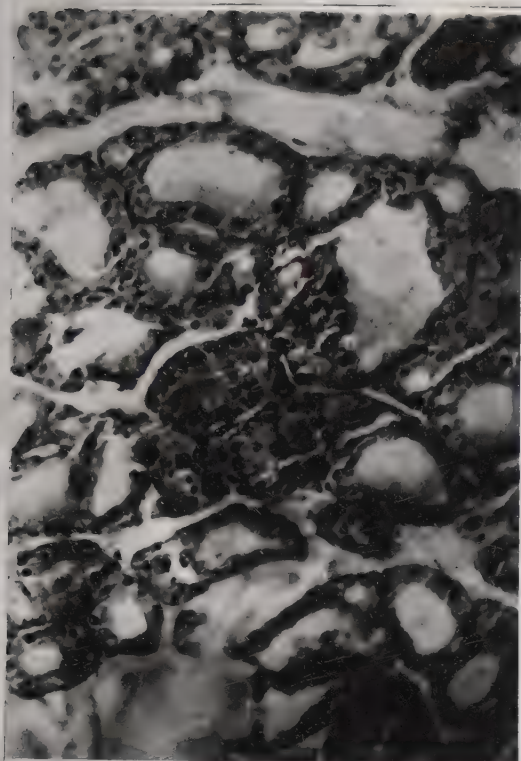
Dans ces deux expériences comme dans la précédente, nous avons obtenu des thyroïdes au repos, du type vésiculaire, dont l'aspect a toujours été semblable.

6°) DIIDO-HYDROXY-PROPIOPHENONE + PROPYLTHIOURACILE

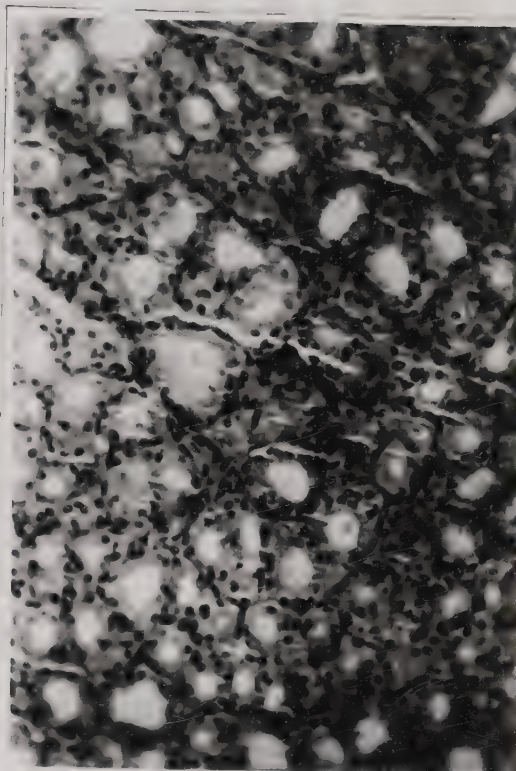
Nous avons à chaque fois retrouvé, lors de ces deux expériences, l'aspect très vacuolaire attestant une mise au repos exagérée de la thyroïde qui ne reçoit plus aucun stimulus hypophysaire, mais dans ces deux cas, l'aspect était moins net que dans la première expérience.

Voici des photographies prises à un grossissement de 300.

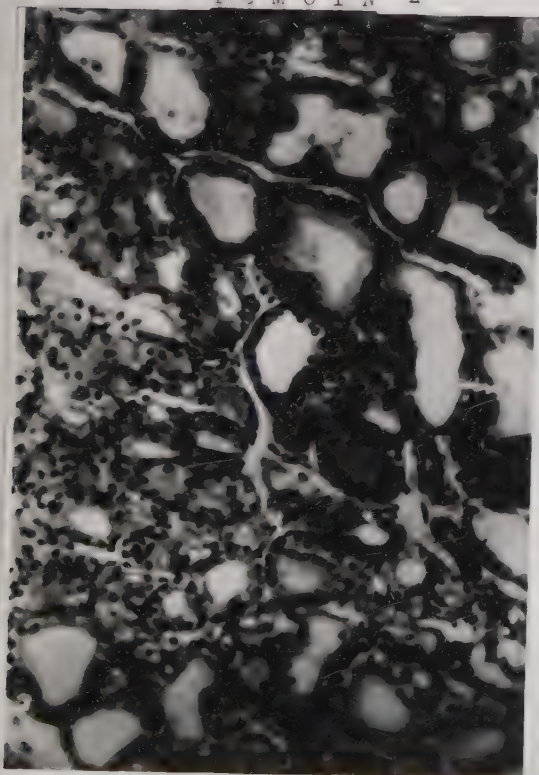
.../



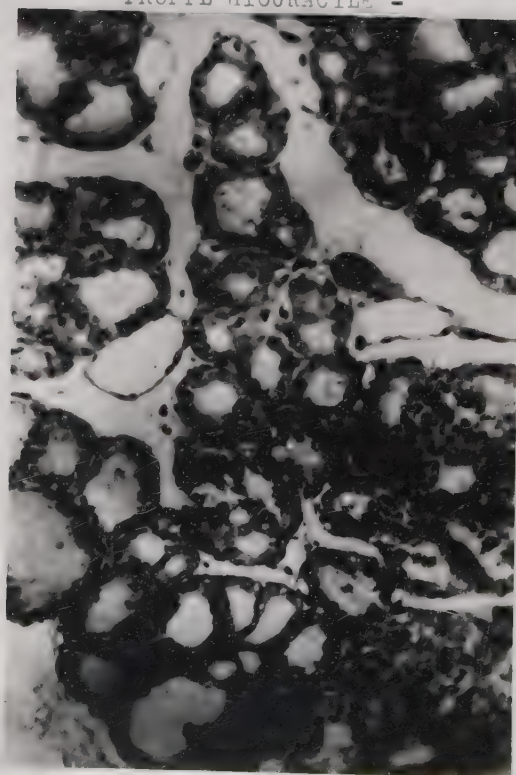
- T E M O I N -



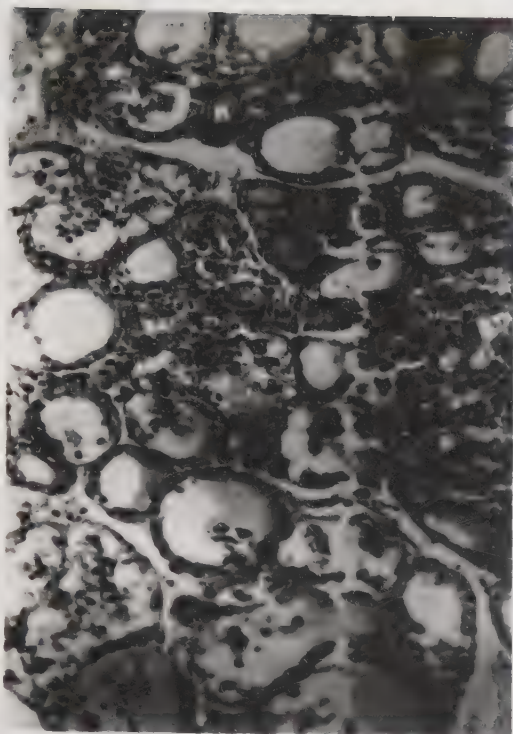
- P R O P Y L T H I O U R A C I L E -



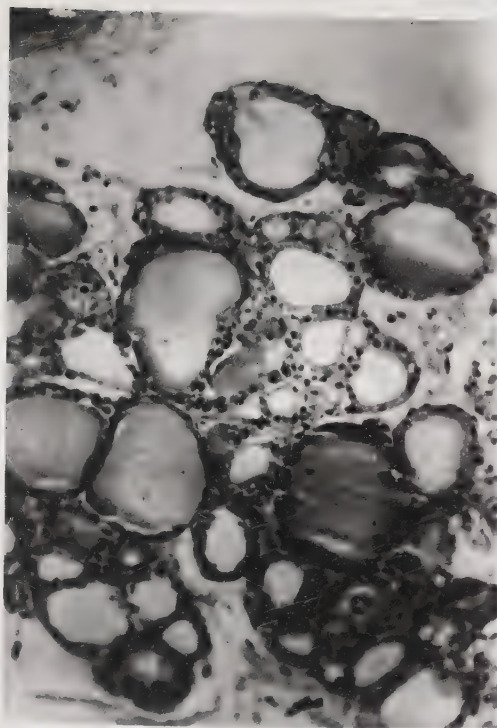
RESORCYLATE de QUININE



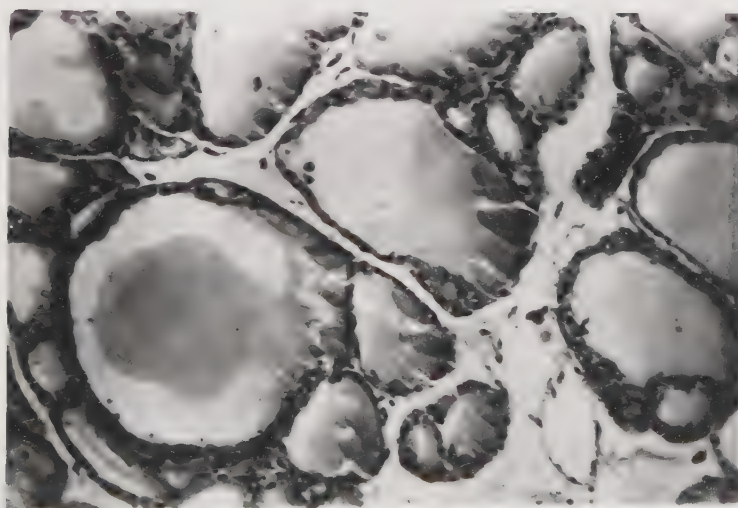
RESORCYLATE de QUININE + PROPYLTHIOURACIL



DIIODO-HYDROXY-PROPIONE



DIIODO-HYDROXY-PROPIONE



DIIODO-HYDROXY-PROPIONE
+
PROPYLTHIOURACIL

CH A P I T R E VII

D I S C U S S I O N

1°) PROPYLTHIOURACILE

Le résultat obtenu avec cet anti-thyroïdien semble en concordance avec ceux obtenus jusqu'à maintenant par les différents auteurs. La synthèse de la thyroxine est bloquée, et l'hypothyroxinémie qui en résulte déclenche une hypersécrétion réflexe de thyroostimuline qui a pour conséquence :

- a) L'augmentation de volume de la thyroïde.
- b) L'aspect congestif de cette glande.
- c) L'absence presque complète de vésicules colloïdes sur le plan histologique, les cellules épithéliales étant de leur côté cubiques, épaissies, renflées, la coupe donnant microscopiquement un aspect de type salivaire, qui correspond à l'état physiologique de la thyroïde lorsqu'elle subit l'influence de son stimulus hypophysaire, la thyrotrophine.

2°) RESORCYLATE de QUININE

Ce n'est pas un composé iodé, mais on lui a trouvé des propriétés d'anti-thyroxinien périphérique (10). D'après notre expérimentation, nous pouvons penser qu'aux doses utilisées, il ne possède pas d'action anti-thyroïdienne, étant donné qu'il ne modifie pas, à lui seul, la physiologie histologique de la glande.

En effet, comme en témoigne l'étude microscopique des différentes lames de cette série, et comme le rapporte la photographie d'une de celles-ci, nous voyons que l'aspect de ces thyroïdes est semblable à celui des thyroïdes des animaux témoin.

D'autre part, lorsque ce produit est associé au propylthiouracile, il ne semble pas s'opposer à l'action de la thyroostimuline d'une façon évidente. En effet, les coupes et leur photographie nous ont montré une thyroïde avec un peu moins de colloïde que la normale, mais néanmoins l'activation subie par cette glande est moins nette que dans le cas précédent où le propylthiouracile était seul en cause; Ces modifications ne sont cependant pas suffisamment importantes pour que nous puissions attribuer à ce composé une action anti-thyroostimulinique.

3°) DIIDO-TYROSINE

Composé iodé faisant partie du cycle physiologique de la synthèse thyroïdienne, la diido-tyrosine a fourni lors de notre expérimentation un apport d'iode métabolisable à la glande et c'est pourquoi, il en est résulté une augmentation du taux circulant de la thyroxine. Cette élévation de taux de thyroxinémie a eu pour conséquence une réaction régulatrice de la part de l'hypophyse, qui a diminué son débit de T.S.H.

D'autre part, nous avons vu précédemment que l'augmentation du taux d'iode circulant pouvait avoir un rôle freinateur direct sur l'hypophyse. Nous avons donc deux causes pouvant expliquer les résultats que nous avons constatés :

A savoir, une thyroïde n'étant que peu excitée par son stimulus hyperphysaire et qui a pour résultat aussi bien aux points de vue macroscopique qu'histologique un aspect vésiculaire, témoignant d'un état de repos relatif de la glande.

Lorsque nous ajoutons du propylthouracile, qui nous l'avons vu dans le lot précédent a un effet opposé vis-à-vis de la thyroïde, la résultante des actions de ces deux produits confirme l'effet précédent.

Nous obtenons une thyroïde qui, sur le plan histologique, est voisine de la normale, ce que nous pouvons interpréter comme étant le résultat de deux "forces opposées", sensiblement de même grandeur, qui en quelque sorte se neutralisent.

4°) DIIDO-PARA-HYDROXY-PROPIOPHENONE

Cette substance, iodée comme la précédente, donne des résultats comparables à ceux obtenus avec la diido-tyrosine. Simplement l'état de repos de la thyroïde, qui se praduait par l'abondance de sa colloïde et l'aplatissement de ses cellules semble parfois un peu plus marqué avec ce produit.

Les séries d'animaux ayant reçu en plus de ce composé, l'anti-thyroïdien, nous offrent des thyroïdes ayant l'aspect histologique que nous avons décrit plus haut et qui est illustré par une photographie.

En particulier ces larges plages de colloïde deux à trois fois plus grandes que celles obtenues avec la diido-tyrosine peuvent surprendre.

Nous aurions pu penser que comme avec la diiodo-tyrosine associée au propylthiouracile nous obtiendrions une thyroïde à l'état intermédiaire entre celui de repos et celui d'hyperstimulation c'est-à-dire une thyroïde peu différente de celle des animaux témoin.

En fait, nous obtenons une thyroïde ne semblant plus recevoir de stimulation de la part de l'hypophyse et présentant un état de repos très marqué.

Nous allons tenter à la lueur des nombreux travaux qui nous ont apporté nos connaissances actuelles au sujet du fonctionnement du couple hypophyso-thyroïdien, que nous avons rassemblées dans la première partie de cet ouvrage, d'émettre une hypothèse susceptible d'expliquer ce résultat en apparence contradictoire.

La thyroïde a reçu un excès d'iode du premier au onzième jour de notre expérience et a secrété une quantité exagérée de thyroxine, ce qui a eu comme conséquence, comme dans le cas de la diiodo-tyrosine, une hyposécrétion de T.S.H. Lors de l'adjonction à partir du onzième jour d'un anti-thyroïdien le propylthiouracile - normalement la synthèse de la thyroxine étant bloquée par ce dernier, une stimulation de l'hypophyse aurait dû ramener le taux de T.S.H. au voisinage de la normale. Or, la thyroïde n'a pas reçu, comme en témoigne l'étude microscopique des lames et la protographie correspondante, l'action de cette stimuline hypophysaire.

Le diiodo-hydroxy-propio-phénone semblerait, comme la thyroxine, inhiber la sécrétion de T.S.H. et aurait de ce fait une action anti-thyroxinienne indirecte. Il aurait un comportement physiologique antagoniste de celui de l'hormone thyroïdienne, en réduisant l'intensité de sa biogénèse par un blocage hypophysaire. Ce corps peut donc être classé dans le groupe des anti-thyroxiniens centraux, dont l'action est qualifiée d'antithyréotrope en ce sens qu'elle empêche les effets de la T.S.H. de se manifester.

Quel est le mode d'action exacte de ce composé au niveau du couple hypophyso-thyroïdien ? Inhibe-t-il la sécrétion de T.S.H., ou s'oppose-t-il à l'action de la stimuline hypophysaire sur la thyroïde ? Nous ne pouvons le préciser pour l'instant.

Il est à remarquer cependant que l'aspect de ces thyroïdes est presque anormal au tout au moins que le but recherché a pour ainsi dire été dépassé. Cette hypertrophie des vésicules colloïdales résulte-t-elle d'une dose administrée trop élevée ?

Lors de la troisième expérience les doses administrées quotidiennement étant les mêmes mais les rats étant plus gros, nous avons obtenu des images moins atypiques en particulier les plages de colloïde étaient un peu moins grandes, ce qui tendrait à prouver que les doses dans les deux premières expériences étaient peut-être trop élevées. Cependant, nous avons noté une fragilité extrême des muqueuses des animaux soumis au diiodo-hydroxy-propio-phénone, fragilité qui se manifestait d'ailleurs

à partir du troisième jour, c'est-à-dire après le début de l'administration du propylthiouracile. En effet, les animaux qui sont morts au cours de nos diverses expériences appartenaient tous aux lots recevant le diiodo-hydroxy-propionophénone + le propylthiouracile, et présentaient à l'autopsie une perforation de l'oesophage. Or, tous les animaux étaient intubés d'une façon identique, et l'on ne peut incriminer pour expliquer ce traumatisme, une brutalité excessive qui ne se serait exercée que pour certaines unités de ce seul groupe; il paraît plus logique de penser à une fragilité due à l'action résultant de l'association du diiodo-hydroxy-propionophénone au propylthiouracile.

Par ailleurs, la dose létale "aiguë" 50 % (D.L.A.50) du diiodo-hydroxy-propionophénone a été mesurée chez la souris. Le produit était administré per os. Les résultats ont donné une D.L.A. 50 = 140 mg/Kg. On ne peut donc pas attribuer à cet anti-thyroxygénant de toxicité aiguë importante.

En résumé, nous pouvons dégager de cette série d'expériences, que ce produit se comporte comme les anti-thyroxygénants présumés antithyrostatiques et dont ROCHE et MICHEL donnent quelques exemples (22) dans l'étude qu'ils ont faite sur les protéines artificiellement iodées. Nous retrouvons d'ailleurs avec des produits, une certaine analogie structurale : le noyau phénolique avec deux halogènes, l'iode en l'occurrence, en position 3 et 5, la fonction OH en 4 et un radical R en 1.

.../

Ce produit semble bien s'opposer à l'action de la stimuline hypophysaire mais il n'est pas encore possible de dire s'il agit comme inhibiteur de la sécrétion de thyrotrophine, ou comme antagoniste de cette stimuline, empêchant son action sur la thyroïde.

-:-:-:-

CONCLUSION

En conclusion, après avoir tenté de donner une vue d'ensemble du fonctionnement du couple hypophyso-thyroïdien et de sa régulation, tant physiologique que thérapeutique, tels qu'ils ressortent des travaux modernes, nous avons intégré d'une façon qui semble satisfaisante pour l'esprit, un composé, le DIIDO-PARA-HYDROXY-PROPIOPHENCNE dans la chaîne de ses réactions et nous avons dégagé de cette étude expérimentale sur le rat, les enseignements suivants :

Ce composé se comporte comme un dérivé iodé normal, susceptible d'apporter à la thyroïde une quantité d'iode métabolisable pouvant servir à la synthèse de son hormone, mais administré simultanément avec un anti-thyroïdien, le PROPYL-THIOURACILE, il se révèle comme un antithyroïdien à action centrale, c'est-à-dire qu'il empêche la thyroïdostimuline de manifester son activité sur la thyroïde, et par là même, s'oppose à la sécrétion de thyroxine et de triodothyronine par cette dernière.

Nous avons d'autre part constaté que le RESORCYLATE de QUININE, antithyroxinien-périphérique, n'avait pas d'action centrale, et que la DIODOTYROSINE n'avait pas d'action antithyroxinienne.

.../

Cette étude semble apporter un double résultat :

- d'une part, elle tendrait à confirmer l'existence de substances s'opposant à l'hormone thyroïdienne, en freinant sa production ou en empêchant son action au point d'impact.
- d'autre part, elle apporterait à la thérapeutique, un produit dont l'efficacité pourrait, selon les conceptions actuelles de la fonction thyroïdienne, rendre d'éventuels services dans le traitement des hyperthyroïdies.

-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

- 1.- BARKER S.B., KIELY C.E., DIRKS H.B., KLITGAARD H.M.,
WANG S.C. et WAWZONEK C.
J. Pharmacol. - 1950, 99, 202.
- 2.- BRAYNE M.K. et Mac LAGAN N.F.
J. Endocrinol. - 1953, 9, 90.
- 3.- BULLIARD H. et CHAMPY Ch.
Agrégé d'Histologie - 244.
- 4.- CHAMORRO A.
C.R. Soc. Biol. - 1949, 143, 1540.
- 5.- CORTELL R.E.
J. Clin. Endocrinol. - 1949, 9, 955.
- 6.- DELTOUR G. et VELEZ E.
Annales d'Endocrinologie - 1953, 14-2, 233.
- 7.- DZIEMIAN A.J.
J. Cellular Comp. Physiol. - 1943, 21, 331.
- 8.- FILDES P.
Lancet - 1940- I, 955.
- 9.- FRIEDEN E. et WINZLER R.J.
J. Biol. Chem. - 1949, 179- 423.
- 10.- GAZAVE J.M.
Travail non encore publié.
- 11.- GROSS J. et PITT-RIVERS R.
Lancet, 1952, 262, 439.

.../

- 12.- GROSS J. et PITT-RIVERS R.
IIè Congrès International Biochimie Paris -
Juillet 1952.
- 13.- JOLIOT F., BOVET D., COURRIER R., HOREAU A.,
POUMEAU-DELILLE G. et SUE P.
C. R. Soc. Biol. - 1945, 139, 278.
- 14.- KAMNER M.E., PERANIO A. et BRUGER M.
Endocrinol. - 1950, 46, 353.
- 15.- LACASSAGNE A., CHANORRO A. et BUU-HOI N.P.
Presse Médicale, - 1951, 59, 1413.
- 16.- LERMAN L.
J. Am. Méd. Assoc. Chicago - 1942- 379.
- 17.- Mac LAGAN N.F., SHEAHAN M.M. et WILKINSON J.H.
Nature, 1949, 164, 699.
- 18.- PERRAULT M.
Actualités pharmacologiques - 1950, 2, 123.
- 19.- ROCHE J., DELTOUR G., MICHEL R. et VELEZ E.
C. R. Soc. Biol. - 1953, 147-1, 270.
- 20.- ROCHE J., DELTOUR G. et MICHEL R.
C. R. Soc. Biol. - 1953 - 14761, 385.
- 21.- ROCHE J. et MICHEL R.
Actualités pharmacologiques - 1953, 6, 175.
- 22.- ROCHE J., MICHEL R. et TATA J.
Bull. Soc. Chim. Biol.- 1952, 34, 466.
- 23.- SHARPE H.M. et CUTHBERTSON W.F.J.
J. Endocrinol. - 1951, 7.

.../

- 24.- SHEAHAN M.M., WILKINSON J.H. et Mac LAGAN N.F.
Biochim. J. - 1951, 48, 188.
- 25.- SOULAIRAC A., DESCLAUX P.
Ann. D'Endocrinologie, 1951, 12, 1, 93.
- 26.- TAUROG A., SCHAIKOFF I.L. et TONG W.
J. Biol. Chem. - 1950, 184, 99.
- 27.- TONG W., TAUROG A. et CHAIKOFF I.L.
J. Biol. Chem. - 1952 - 195 - 407.
- 28.- WOOLEY D.W.
J. Biol. Chem. - 1946, 11, 164.

-:-:-:-:-

Vu :

Le Doyen

L. BINET

Vu :

Le Président

R. TURPIN

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

-:-:-:-:-

